

10 / 541020

WO9807417 JC17 Rec'd PCT/PTO 28 JUN 2005

Publication Title:

PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING COENZYME Q 10

Abstract:

The present invention has for its object to provide a medicinal composition comprising coenzyme Q10 as an active ingredient, which composition features an enhanced absorption after oral administration.

The present invention is directed to a medicinal composition comprising coenzyme Q10 as an active ingredient with the reduced form of coenzyme Q10 accounting for more than 20 weight % of said coenzyme Q10.

Data supplied from the esp@cenet database - <http://ep.espacenet.com>

PCT

国際事務局
特許協力条約に基づいて公開された国際出願



(51) 国際特許分類6 A61K 31/12, 31/05		A1	(11) 国際公開番号 (43) 国際公開日	WO98/07417 1998年2月26日(26.02.98)
(21) 国際出願番号	PCT/JP97/02845		日高隆義(HIDAKA, Takayoshi)[JP/JP]	
(22) 国際出願日	1997年8月18日(18.08.97)		〒655 兵庫県神戸市垂水区本多聞2-21-8 Hyogo, (JP)	
(30) 優先権データ		JP	(74) 代理人	
特願平8/234729	1996年8月16日(16.08.96)	JP	弁理士 安富康男, 外(YASUTOMI, Yasuo et al.)	
特願平9/173191	1997年6月13日(13.06.97)		〒532 大阪府大阪市淀川区西中島5丁目14番22号 リクルート新大阪ビル4階 Osaka, (JP)	
(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について)			(81) 指定国	AU, CA, CN, HU, NO, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).
鐘淵化学工業株式会社(KANEKA CORPORATION)[JP/JP]			添付公開書類	
〒530 大阪府大阪市北区中之島三丁目2番4号 Osaka, (JP)			国際調査報告書	
(72) 発明者 ; および				
(75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ)				
前 辰正(MAE, Tatsumasa)[JP/JP]				
〒675-01 兵庫県加古川市平岡町西谷195-1				
メゾン・ル・シェール105号 Hyogo, (JP)				
坂本美朝(SAKAMOTO, Yoshitomo)[JP/JP]				
〒674 兵庫県明石市大久保町大窪1504-1				
ブルミエ205号 Hyogo, (JP)				
守川壮一(MORIKAWA, Souichi)[JP/JP]				
〒670 兵庫県姫路市船丘町293 ホワイトシャトー2F				
Hyogo, (JP)				

(54)Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING COENZYME Q₁₀(54)発明の名称 補酵素Q₁₀含有医薬組成物

(57) Abstract

A pharmaceutical composition having excellent peroral absorbability and comprising coenzyme Q₁₀ as the active ingredient. In this composition, the coenzyme Q₁₀ comprises more than 20 % by weight of reduced coenzyme Q₁₀.

(57) 要約

本発明の目的は、補酵素Q₁₀を有効成分とする経口吸収性に優れた医薬組成物を提供することである。

本発明は、補酵素Q₁₀を有効成分とする医薬組成物であって、上記補酵素Q₁₀は、20重量%を超える還元型補酵素Q₁₀を含有するものである医薬組成物である。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に記載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード（参考情報）

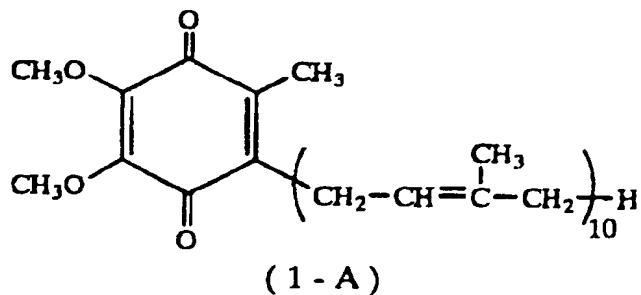
AL	アルバニア	ES	スペイン	LK	スリランカ	SE	スウェーデン
AM	アルメニア	FI	フィンランド	LR	リベリア	SG	シンガポール
AT	オーストリア	FR	フランス	LS	レソト	SK	スロヴェニア共和国
AU	オーストラリア	GA	ガボン	LT	リトアニア	SL	シエラレオネ
AZ	アゼルバイジャン	GB	英國	LU	ルクセンブルグ	SN	セネガル
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GE	グルジア	LV	ラトヴィア	SZ	スワジ蘭
BB	バルバドス	GH	ガーナ	MC	モナコ	TD	チャード
BE	ベルギー	GM	ギニア	MD	モルドヴァ共和国	TG	トーゴ
BF	ブルキナ・ファン	GN	ギニア	MG	マダガスカル	TJ	タジキスタン
BG	ブルガリア	GW	ギニアビサウ	MK	マケドニア共和国	TM	トルコメニスタン
BJ	ベナン	GR	ギリシャ	LA	ラグバ共和国	TR	トリニダード・トバゴ
BR	ブラジル	HU	ハンガリー	ML	マリ	TT	トクリーライナ
BY	ベラルーシ	ID	インドネシア	MN	モンゴル	UG	ウガンダ
CA	カナダ	IE	アイルランド	MR	モーリタニア	US	米國
CF	中央アフリカ共和国	IL	イスラエル	MW	モラウイ	UZ	ウズベキスタン
CG	コンゴー	IS	イスランド	MX	メキシコ	VN	ヴィエトナム
CH	スイス	IT	イタリア	NE	ニジエール	YU	ユーゴスラビア
CI	コート・ジボアール	JP	日本	NL	オランダ	ZW	ジンバブエ
CM	カメルーン	KE	ケニア	NO	ノルウェー		
CN	中国	KG	キルギスタン	NZ	ニュージーランド		
CU	キューバ	KP	朝鮮民主主義人民共和国	PL	ポーランド		
CZ	チェコ共和国	KR	大韓民国	PT	ポルトガル		
DE	ドイツ	KZ	カザフスタン	RO	ルーマニア		
DK	デンマーク	LC	セントルシア	RU	ロシア連邦		
EE	エストニア	LI	リヒテンシュタイン	SD	スードン		

明細書

補酵素Q₁₀含有醫藥組成物

技術分野

本発明は、下記一般式（1-A）で表される補酵素Q₁₀を有効成分とする経口吸収性に優れた医薬組成物に関する。



従来の技術

補酵素Q₁₀は、生体内の細胞中におけるミトコンドリアの電子伝達系構成因子として存在する生理学的成分である。補酵素Q₁₀は、代謝経路、特に好気的経路を通じて、直接的に酸化的リン酸化反応における電子の運搬子として働くことによりATPを生成し、エネルギーを産出する。

補酵素Q₁₀の要求は、強度の肉体疲労に陥った正常人、心臓血管系障害患者、慢性的衰弱病患者、長期薬物投与患者等において増大するとと思われる。とりわけ、虚血性心疾患、老人性心筋硬化症及び高血圧性心疾患においては、補酵素Q₁₀が欠乏することが明らかにされている。従って、これらの患者に補酵素Q₁₀を投与することは治療上有効である。

また、補酵素Q₁₀は、医薬品、治療薬用途以外でも、ビタミン類同様、栄養剤、栄養補助剤として使用されている。

補酵素Q₁₀による治療効果や、栄養効果を充分に發揮させるためには、患者の

体内組織細胞中の補酵素Q₁₀濃度を高めることが最も重要である。

補酵素Q₁₀は、脂溶性薬物であり水にはほとんど溶解しないので、胃液中における溶解度が制限される。従って、補酵素Q₁₀を固体の形態で含有する錠剤、顆粒剤、カプセル剤、用時調製懸濁液等の経口投与製剤は、経口投与後の吸収性が悪い。このため、患者に対して本来必要とする量よりもはるかに多量の補酵素Q₁₀を投与しなければならず、胃部不快感、食欲減退、吐気、下痢等の消化管に対する副作用が発現する欠点があった。

このような問題を改善する目的で従来から種々の検討がなされている。特開昭55-81813号公報、特開昭61-221131号公報等には、溶解型又は乳化、分散型の補酵素Q₁₀製剤が開示されている。しかしながら、このような製剤時における工夫では、補酵素Q₁₀の吸収性を充分に向上させることは難しい。

特開昭56-18914号公報には、補酵素Q₁₀のリンパ管吸収を促進せしめる手段が開示されている。しかしながら、このような手段は、ある程度補酵素Q₁₀の吸収性を向上させるが、未だ実用化には至っていない。

特開昭60-89442号公報には、補酵素Q₁₀をシクロデキストリンに包接させた補酵素Q₁₀製剤が開示されている。また、特開昭60-1124号公報には、補酵素Q₁₀を含有するリボソーム製剤が開示されている。しかしながら、このような補酵素Q₁₀製剤は、製剤化までの工程が複雑であり、実用的ではない。

また、イタリア特許1190442号明細書には、補酵素Q₁₀そのものを用いるのではなく、還元型補酵素Q₁₀を、アシルエステル、硫酸エステル、リン酸エステル等の誘導体とし、この補酵素Q₁₀誘導体を投与することにより吸収性を高める方法が開示されている。しかしながら、その効果は実験データによって明確にはされていない。

発明の要約

本発明は、補酵素Q₁₀を有効成分とする経口吸収性に優れた医薬組成物を提供することを目的とするものである。

本発明者らは上記課題を解決すべく銳意研究した結果、還元型補酵素Q₁₀を含有する医薬組成物を調製し、これを患者に経口投与したところ、驚くべきことに、従来の酸化型補酵素Q₁₀のみを含有する医薬組成物と比較して、明らかに高いバイオアベイラビリティを発揮することを見出し、本発明を完成した。

本発明は、補酵素Q₁₀を有効成分とする医薬組成物であって、上記補酵素Q₁₀は、20重量%を超える還元型補酵素Q₁₀を含有するものである医薬組成物である。

図面の簡単な説明

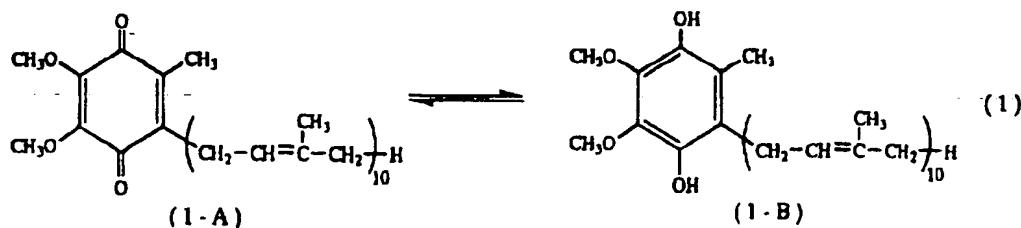
図1は、血漿中の総補酵素Q₁₀濃度と投与後経過時間との関係を示すグラフである。縦軸は血漿中の総補酵素Q₁₀濃度を表す。横軸は投与後経過時間を表す。各点は平均±標準偏差（n=4）を表す。

図2は、投与後3時間の血漿中の総補酵素Q₁₀濃度と投与に供した試料の酸化型補酵素Q₁₀：還元型補酵素Q₁₀の重量比との関係を示すグラフである。縦軸は血漿中の総補酵素Q₁₀濃度を表す。横軸は投与に供した試料の酸化型補酵素Q₁₀：還元型補酵素Q₁₀の重量比を表す。各棒は平均±標準偏差（n=4）を表す。

発明の詳細な開示

以下に本発明を詳述する。

補酵素Q₁₀は、生体内においてはかなりの部分が還元型で存在することが知られており、その割合は通常40～90%程度である。還元型補酵素Q₁₀は生体内で容易に酸化型に変換され、逆に、酸化型補酵素Q₁₀は生体内で容易に還元型に変換される。従って、生体内における補酵素Q₁₀は、一般に、下記式(1)によって表すことができる。



上記式(1)中、一般式(1-A)は酸化型補酵素Q₁₀であり、一般式(1-B)は還元型補酵素Q₁₀である。

従来の補酵素Q₁₀を有効成分とする医薬組成物においては、上記化学式(1-A)で表される酸化型補酵素Q₁₀のみを有効成分として含有していた。これに対して、本発明の医薬組成物は、有効成分である補酵素Q₁₀として上記化学式(1-B)で表される還元型補酵素Q₁₀を含有するものを用いる。このため、従来の酸化型補酵素Q₁₀のみを有効成分とする医薬組成物に比べ、経口吸收性に優れ、より高いバイオアベイラビリティを発揮する。

上記還元型補酵素Q₁₀を得る方法としては特に限定されず、例えば、合成、発酵、天然物からの抽出等の従来公知の方法により補酵素Q₁₀を得た後、クロマトグラフィーにより流出液中の還元型補酵素Q₁₀区分を濃縮する方法等を採用することができる。この場合においては、必要に応じて、上記補酵素Q₁₀に対し、水素化ほう素ナトリウム、亜ジチオン酸ナトリウム（ハイドロサルファイトナトリウム）等の一般的な還元剤を添加し、常法により上記補酵素Q₁₀中に含まれる酸化型補酵素Q₁₀を還元して還元型補酵素Q₁₀とした後にクロマトグラフィーによる濃縮を行ってもよい。また、既存の高純度補酵素Q₁₀に上記還元剤を作用させる方法によっても得ることができる。

本発明の医薬組成物を得る方法としては特に限定されず、例えば、上述のようにして得られる還元型補酵素Q₁₀と市販の酸化型補酵素Q₁₀とを、イソプロピルアルコール、アセトン、エーテル等の通常使用される適当な溶剤に溶解させることにより、上記還元型補酵素Q₁₀を所望量含有する医薬組成物を得ることができる。また、上記還元型補酵素Q₁₀と上記酸化型補酵素Q₁₀とを固体のまま単に混合してもよい。また、上述した補酵素Q₁₀の製造工程で得られる酸化型補酵素Q₁₀

及び還元型補酵素Q₁₀の混合物をそのまま使用することもできる。更に、上記既存の高純度補酵素Q₁₀の還元反応の時間や還元剤の種類又はその量を制御することによっても直接本発明の医薬組成物を得ることができる。

本発明の医薬組成物においては、還元型補酵素Q₁₀が、補酵素Q₁₀全量の20重量%より多い。20重量%以下であると、得られる医薬組成物のバイオアベイラビリティ向上の効果は得られない。好ましくは、40重量%以上であり、より好ましくは、60重量%以上である。また、上記還元型補酵素Q₁₀の含有率が高すぎると、製造プロセスが複雑となり、製造コストも増加するので、極端に上記還元型補酵素Q₁₀の含有率を高める必要はない。

本発明の医薬組成物は、例えば、虚血性心疾患、老人性心筋硬化症、高血圧性心疾患等の症状に有効な強心剤等として用いることができる。また、その他、栄養剤、栄養補助剤、動物薬等として用いることもできる。

本発明の医薬組成物からなる製剤の剤形としては特に限定されず、例えば、粉末剤であってもよく、結合剤を加えて顆粒剤としてもよく、圧縮して錠剤としてもよく、粉末剤又は顆粒剤をカプセルに充填してカプセル剤としてもよい。また、天然油、油状の高級脂肪酸、高級脂肪酸モノグリセライド又はこれらの混合物を加え、油状のまま充填してソフトカプセル剤とすることもできる。この場合においては、ゼラチンを主体としたもの又はその他の水溶性高分子物質を主体としたもの等を使用することもできる。また、このようなカプセルにはマイクロカプセルも含まれる。

本発明の医薬組成物には、更に、上記還元型補酵素Q₁₀の他に薬剤学的に許容される他の製剤素材を、常法により適宜添加混合してもよい。このようなものとしては特に限定されず、例えば、賦形剤、崩壊剤、滑沢剤、結合剤、酸化防止剤、着色剤、凝集防止剤、吸収促進剤、薬効成分の溶解補助剤、安定化剤等が挙げられる。

上記賦形剤としては特に限定されず、例えば、白糖、乳糖、ブドウ糖、コーンスターチ、マンニトール、結晶セルロース、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム等が挙げられる。

上記崩壊剤としては特に限定されず、例えば、澱粉、寒天、クエン酸カルシウ

ム、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、デキストリン、結晶セルロース、カルボキシメチルセルロース、トラガント等が挙げられる。

上記滑沢剤としては特に限定されず、例えば、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール、シリカ、硬化植物油等が挙げられる。

上記結合剤としては特に限定されず、例えば、エチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、トラガント、シェラック、ゼラチン、アラビアゴム、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ポリアクリル酸、ポリメタクリル酸、ソルビトール等が挙げられる。

上記酸化防止剤としては特に限定されず、例えば、アスコルビン酸、トコフェロール、ビタミンA、 β -カロチン、亜硫酸水素ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム、ピロ亜硫酸ナトリウム、クエン酸等が挙げられる。

上記着色剤としては特に限定されず、例えば、医薬品に添加することが許可されているもの等を用いることができる。

上記凝集防止剤としては特に限定されず、例えば、ステアリン酸、タルク、軽質無水けい酸、含水二酸化けい酸等が挙げられる。

上記吸収促進剤としては特に限定されず、例えば、高級アルコール類、高級脂肪酸類、グリセリン脂肪酸エステル等の界面活性剤等が挙げられる。

上記薬効成分の溶解補助剤としては特に限定されず、例えば、フマル酸、コハク酸、りんご酸等の有機酸等が挙げられる。

上記安定化剤としては特に限定されず、例えば、安息香酸、安息香酸ナトリウム、パラオキシ安息香酸エチル等が挙げられる。

本発明の医薬組成物からなる製剤を経口投与する場合における投与量は、医薬、動物薬、栄養剤等のそれぞれの用途に応じて適宜決定される。

家畜、家禽等の動物に投与する際における経口投与は、通常の試料に添加することにより行うことができ、また、常法による強制投与も可能である。

発明を実施するための最良の形態

以下に実施例及び製剤例を掲げて本発明を更に詳しく説明するが、本発明はこれら実施例及び製剤例のみに限定されるものではない。

実施例 1

(1) 試料の調製

検体試料 1 の調製

酸化型補酵素Q₁₀：還元型補酵素Q₁₀の重量比が、5：95である混合物0.3 gを50℃水浴上で融解させた後、オリーブオイルを添加して6.0 mlとした。これを50℃で均質に溶融混合し、油状組成物を得た。

比較試料 1 の調製

酸化型補酵素Q₁₀ 0.3 gを50℃水浴上で融解させた後、オリーブオイルを添加して6.0 mlとした。これを50℃で均質に溶融混合し、油状組成物を得た。

(2) 経口吸收試験

試験試料として検体試料1及び比較試料1を使用した。試験は、飽食条件下で飼育した雄のC r j : CD (SD) ラット（体重260 g～300 g）を用いて行い、投与量は、試験試料がラットに対して、100 mg 総補酵素Q₁₀/kgとなるように経口投与した。また、試験は、血漿中における総補酵素Q₁₀の濃度の投与前（未投与）及び投与後の経時変化を測定した。各時点で試験試料一つにつき4匹のラットを使用した。総補酵素Q₁₀とは、酸化型補酵素Q₁₀及び還元型補酵素Q₁₀からなる混合物の総和を示す。総補酵素Q₁₀の濃度は、酸化型補酵素Q₁₀の濃度として定量され、血漿中濃度の測定は次のように行った。採取した血漿1.0 mlに水2.0 ml、エタノール4.0 ml、n-ヘキサン10.0 mlをこの順で加える。これを約5分間激しく振盪し、遠心分離して二層に分離した。有機溶媒層を分取し、残りの水層にn-ヘキサン10.0 mlを加え同様の抽出操作を2回繰り返す。得られた有機溶媒層を先の有機溶媒層と一緒にし、蒸発乾固させる。これに250 μlのエタノール：1 N 塩酸（99:1, v/v）を加え定量分析用サンプルとした。補酵素Q₁₀の定量分析は以下の条件に従い、高速液体クロマトグラフィーによって実施した。

カラム：長さ 250 mm、直径 4.6 mm

SYMMETRY C18 (Waters社製)

移動相：0.5 M NaClO₄ /

$C_2H_5OH : CH_3OH : CH_3CN : 70\% HClO_4$

(400 : 300 : 300 : 1, v : v)

検出波長 : 275 nm

流速 : 1 ml/min

試験結果を図1に示した。なお、図1中、縦軸は血漿中の総補酵素Q₁₀濃度であり、横軸は投与後経過時間であり、各点は平均±標準偏差である。

図1より明らかなるごとく、酸化型補酵素Q₁₀単独からなる組成物においては、最高血漿中濃度ピークが投与後3時間で現れているのに対して、還元型補酵素Q₁₀を含有する組成物においては、それより1時間早く投与後2時間で現れている。また、その時の濃度も還元型補酵素Q₁₀を含有する組成物における場合の方が2.1倍高い。この結果より、本発明の医薬組成物は、酸化型補酵素Q₁₀のみを含有するものに比して、明らかに早くかつより多く吸収されることが示された。

実施例2

(1) 試料の調製

検体試料2の調製

酸化型補酵素Q₁₀：還元型補酵素Q₁₀の重量比が、20:80である混合物を用いて、上記実施例1記載の検体試料1と同様にして調製した。

検体試料3の調製

酸化型補酵素Q₁₀：還元型補酵素Q₁₀の重量比が、40:60である混合物を用いて、上記実施例1記載の検体試料1と同様にして調製した。

検体試料4の調製

酸化型補酵素Q₁₀：還元型補酵素Q₁₀の重量比が、60:40である混合物を用いて、上記実施例1記載の検体試料1と同様にして調製した。

比較試料2の調製

酸化型補酵素Q₁₀：還元型補酵素Q₁₀の重量比が、80:20である混合物を用いて、上記実施例1記載の検体試料1と同様にして調製した。

(2) 経口吸収試験

試験試料として検体試料1、検体試料2、検体試料3、検体試料4、比較試料

1 及び比較試料 2 を使用した。試験は、血漿中における総補酵素 Q₁₀ の濃度の測定を投与後 3 時間に行う以外は、上記実施例 1 記載と同様にして行った。

試験結果を図 2 に示した。なお、図 2 中、縦軸は投与後 3 時間の血漿中の総補酵素 Q₁₀ 濃度であり、横軸は投与に供した試料の酸化型補酵素 Q₁₀：還元型補酵素 Q₁₀ の重量比であり、各棒は平均±標準偏差である。

図 2 より明らかなごとく、還元型補酵素 Q₁₀ が補酵素 Q₁₀ 全量の 40 重量% 以上の組成物では、酸化型補酵素 Q₁₀ 単独からなる組成物及び還元型補酵素 Q₁₀ が補酵素 Q₁₀ 全量の 20 重量% である組成物に比して、血漿中濃度の上昇が認められた。しかも、含有される還元型補酵素 Q₁₀ の重量比が増加するに従い、血漿中濃度はよりいっそう增加了。この結果より、本発明の医薬組成物は、還元型補酵素 Q₁₀ を補酵素 Q₁₀ 全量の 40 重量% 以上含むことにより、酸化型補酵素 Q₁₀ のみを含有するものや、還元型補酵素 Q₁₀ の含有量が補酵素 Q₁₀ 全量の 20 重量% 以下であるものに比して、明らかにより多く吸収されることが示された。

次に、酸化型補酵素 Q₁₀：還元型補酵素 Q₁₀ の重量比が、15：85 である酸化型補酵素 Q₁₀ と還元型補酵素 Q₁₀ の混合物（以下、「主薬」という）を有効成分とし、通常の製剤技術に従って調合した製剤例を示す。

製剤例 1（散剤）

主薬をアセトンに溶解し、次いでこれを微結晶セルロースに吸着させた後、乾燥した。これをトウモロコシ澱粉と混合し、常法により散剤とした。

主薬	10 重量部
微結晶セルロース	40 重量部
トウモロコシ澱粉	55 重量部

製剤例 2（錠剤）

主薬をアセトンに溶解し、次いでこれを微結晶セルロースに吸着させた後、乾燥した。これにトウモロコシ澱粉、乳糖、カルボキシメチルセルロース、ステアリン酸マグネシウムを混合し、次いでポリビニルピロリドンの水溶液を結合剤として加えて常法により顆粒化した。これに滑沢剤としてタルクを加えて混合した

後、1錠に主薬20mgを含有する錠剤に打錠した。

主薬	20重量部
トウモロコシ澱粉	25重量部
乳糖	15重量部
カルボキシメチルセルロースカルシウム	10重量部
微結晶セルロース	40重量部
ポリビニルピロリドン	5重量部
ステアリン酸マグネシウム	3重量部
タルク	10重量部

製剤例3（カプセル剤）

下記成分を常法により顆粒化した後、ゼラチン硬カプセルに充填した。1カプセル中に主薬20mgを含有するカプセル剤を得た。

主薬	20重量部
微結晶セルロース	40重量部
トウモロコシ澱粉	20重量部
乳糖	62重量部
ステアリン酸マグネシウム	2重量部
ポリビニルピロリドン	3重量部

製剤例4（ソフトカプセル剤）

大豆油部を60℃に加温し、60℃で熔融した主薬を加え溶解した。これにビタミンEを少しづつ加えて均質とし、常法によりソフトカプセル化した。1カプセル中に主薬20mgを含有するソフトカプセル剤を得た。

主薬	20重量部
ビタミンE	15重量部
大豆油	350重量部

産業上の利用可能性

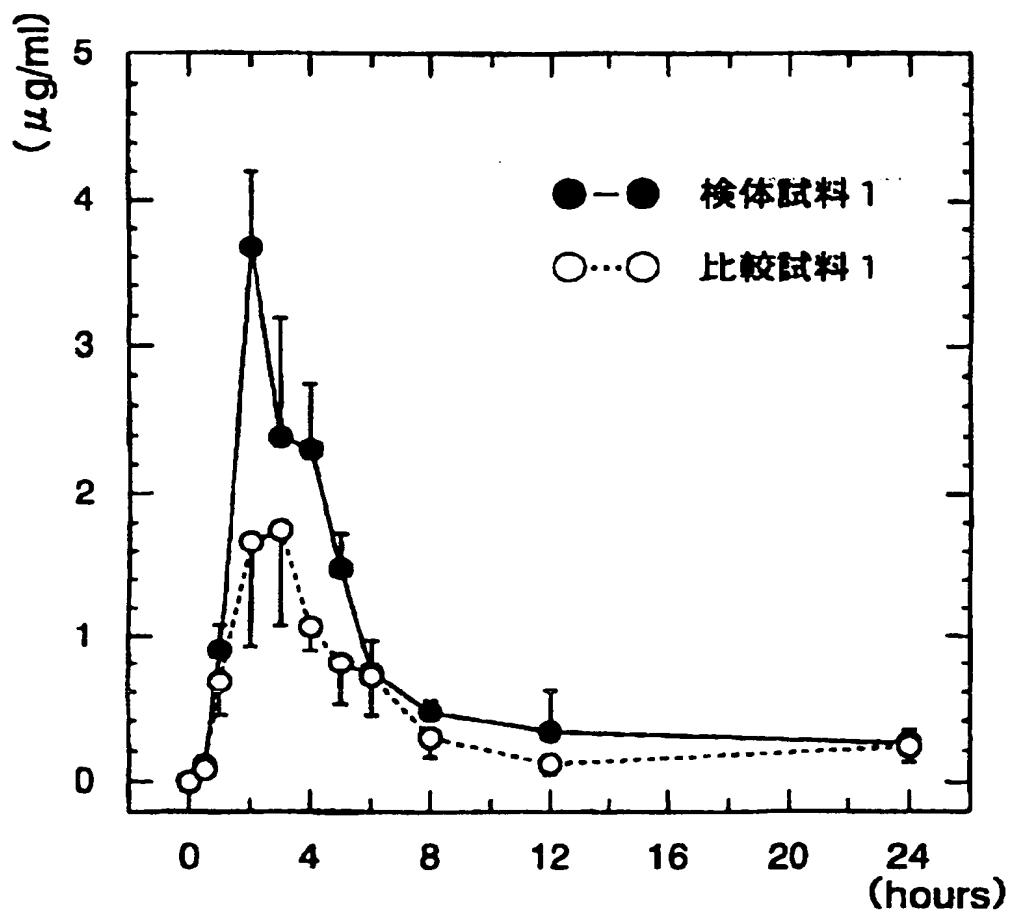
本発明の医薬組成物は、上述の構成よりなるので、経口吸収性に優れており、優れたバイオアベイラビリティを発揮する。

請 求 の 範 囲

1. 極酵素Q₁₀を有効成分とする医薬組成物であって、前記極酵素Q₁₀は、20重量%を超える還元型極酵素Q₁₀を含有するものであることを特徴とする医薬組成物。
2. 還元型極酵素Q₁₀が、極酵素Q₁₀全量の40重量%以上である請求項1記載の医薬組成物。

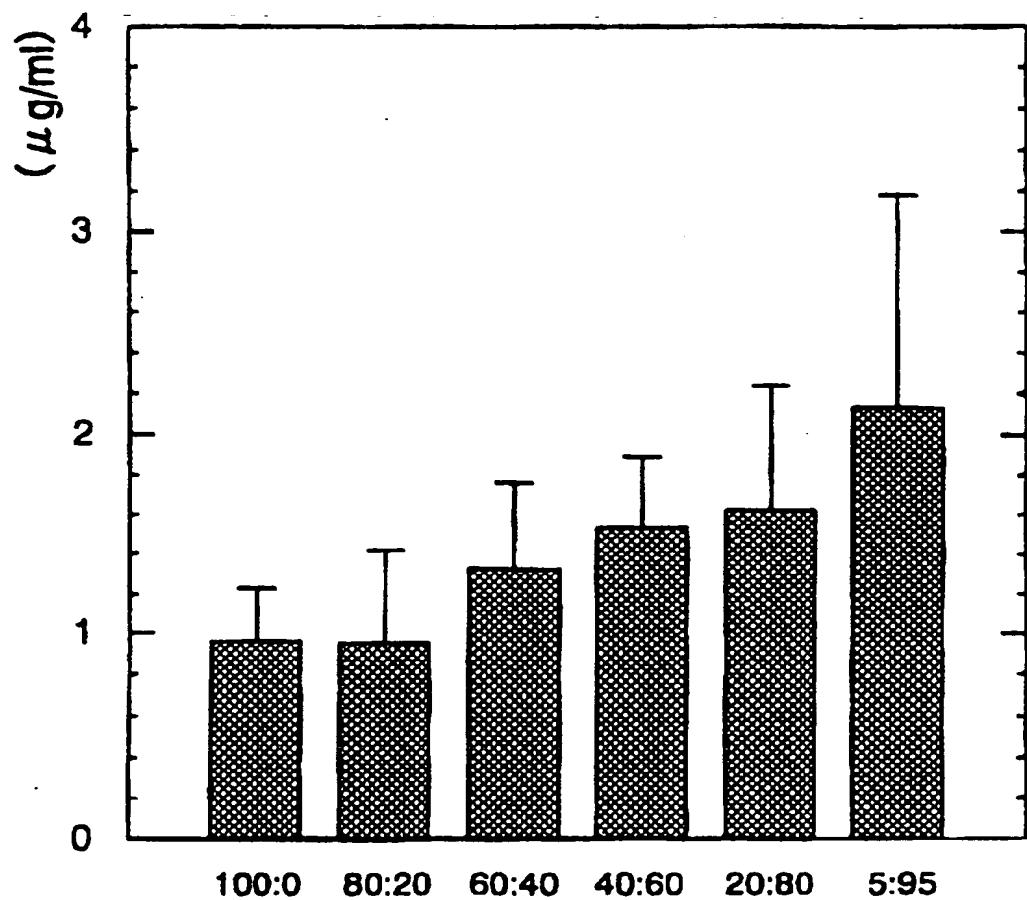
1 / 2

図 1



2 / 2

図 2



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/02845

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁶ A61K31/12, A61K31/05

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl⁶ A61K31/12, A61K31/05

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS (STN), MEDLINE (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WEBER, C., et al., 'Effect of Deletary Coenzyme Q ₁₀ as an Antioxidant in Human Plasma.' Molec. Aspects. Med., (1994) Vol. 15 (Supplement), pages s97-s102	1 - 2
A	JP, 59-47202, A (Zeria Pharmaceutical Co., Ltd.), March 16, 1984 (16. 03. 84), Full descriptions (Family: none)	1 - 2
A	JP, 4-89456, A (Shionogi & Co., Ltd.), March 23, 1992 (23. 03. 92), Full descriptions (Family: none)	1 - 2

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search November 12, 1997 (12. 11. 97)	Date of mailing of the international search report November 26, 1997 (26. 11. 97)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP97/02845

A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC))

Int.C1' A61K31/12, A61K31/05

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料(国際特許分類(IPC))

Int.C1' A61K31/12, A61K31/05

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS(STN), MEDLINE(STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WEBER.C., et al., 'Effect of Deletary Coenzyme Q ₁₀ as an Antioxidant in Human Plasma.' Molec. Aspects. Med.. (1994) Vol. 15(Supplement), pages. s97-s102	1-2
A	J P. 5 9 - 4 7 2 0 2, A (ゼリア新薬工業株式会社) 1 6. 3月. 1 9 8 4 (1 6. 0 3. 8 4). 公報全文 (ファミリーなし)	1-2
A	J P. 4 - 8 9 4 5 6, A (塩野義製薬株式会社) 2 3. 3月. 1 9 9 2 (2 3. 0 3. 9 2). 公報全文 (ファミリーなし)	1-2

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献(理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

12. 11. 97

国際調査報告の発送日

26.11.97

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官(権限のある職員)

弘實謙二印

4C 9455

電話番号 03-3581-1101 内線 3454